

Untersuchungen über die renale
Elimination eines Tranquilizers
unter besonderer Berücksichtigung
der Altersabhängigkeit

von

HELMUT SEYSCHAB

aus Nürnberg

Aus der II. Medizinischen Klinik der Städtischen
Krankenanstalten Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. R. Schubert

Untersuchungen über die renale Elimination eines
Tranquilizers unter besonderer Berücksichtigung
der Altersabhängigkeit.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Helmut Seyschab
aus Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Professor Dr. med. W. Schiefer
Referent: Professor Dr. med. R. Schubert
Korreferent: Professor Dr. med. Fr. Heim

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Mai 1971

gewidmet meiner Frau

An dieser Stelle danke ich Herrn Professor Dr. R. Schubert für die Überlassung des Themas und für die bei der Durchführung der Arbeit jederzeit gewährte freundliche Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. H. L. Staudacher für die zahlreichen Anregungen und Hinweise bei der Ausarbeitung der Dissertation.

<u>Inhaltsübersicht</u>	<u>Seite</u>
<u>Einleitung und Einführung in die Thematik</u>	4
<u>Eigene Untersuchungen</u>	8
<u>Experimenteller Teil</u>	8
1. Versuchszweck	8
2. Versuchsanordnung	8
a) Wahl der Probanden	8
b) Wahl des Pharmakon	9
3. Versuchsdurchführung	10
a) bei den Probanden	10
b) Dioxazepamnachweis	11
<u>Versuchsergebnisse</u>	14
1. Mathem. stat. Auswertung, Wertetabellen	14
2. Beurteilung	34
3. Berechnung der Korrelationskoeffizienten	35
<u>Zusammenfassung</u>	38
<u>Abbildungen</u>	39
<u>Literaturverzeichnis</u>	41

E i n l e i t u n g

Die Frage, inwieweit sich im Organismus die pharmakodynamischen und -kinetischen Verhältnisse im Laufe des Lebens ändern, ist ebenso aktuell wie schwierig zu beantworten. Aktuell ist die Fragestellung vor allem auch deshalb, weil sie im Rahmen der neuzeitlichen Gerontologie eine überaus wichtige Rolle spielt (3, 16, 17). Schwierig ist die Problematik hauptsächlich aus 3 Gründen:

Erstens gibt es bisher nur relativ wenige fundierte Arbeiten, die sich speziell mit den Einflüssen sowohl des Alterns als auch des Alterns auf Resorption, Verteilung, Abbau, Metabolisierung und Elimination von Pharmaka befassen. Dazu kommt, wie SHOCK (22, 23) in einem Überblick zeigen konnte, daß die Ergebnisse dieser wenigen Untersuchungen - wie im folgenden gezeigt wird - oft so divergieren, daß sich daraus nur schwer verbindliche Schlußfolgerungen ableiten lassen. Drittens wird die Aussagekraft der Untersuchungen dadurch eingeschränkt, daß sich ihre Befunde zwangsläufig auf das leicht bestimmbare kalendarische bzw. chronologische Alter beziehen. Den richtigeren Bezugspunkt würde zweifellos das biologische Alter darstellen, da sich nur in ihm, und nicht in dem kalendarischen Alter die morphologischen und funktionellen Veränderungen des Organismus widerspiegeln (1, 16, 17, 24, 26). Wegen Determinationsschwierigkeiten muß das biologische Alter aber notgedrungen außer acht bleiben.

Im folgenden werden die Ergebnisse der wichtigsten Untersuchungen, die bisher publiziert wurden, kurz referiert.

Als erste einschlägige Untersuchung sei die von ESSAM und ABOUL-WAFA (6) genannt. Sie befaßten sich mit der Xyloseresorption und fanden, daß sie bei älteren Probanden beeinträchtigt war. Als Ursache kamen ihrer Meinung nach die zahlenmäßige Abnahme resorbierender Zellen, Enzymmangel und Gefäßveränderungen in Betracht. DAVIS, LAWTON, PROUTY und CHOW (5) kamen dagegen, was die B_{12} -Resorption anbelangt, zum konträren Ergebnis. Sie konnten keine Verschlechterung der B_{12} -Resorption bei Versuchspersonen zwischen 81 und 99 Jahren nachweisen. HJELM (11) verabreichte Prilocain, eine Methämoglobinämie verursachende Substanz, an Probanden verschiedenen Alters. Auch er fand keine Korrelation zwischen Alter und Methämoglobinreaktion. SHANOR (21) beobachtete, daß die Cholinesteraseaktivität des Plasmas bei jungen Männern um 24 % höher lag als bei älteren. Ebenso fanden BARROWS, SHOCK und CHOW (2), daß die Cholinesteraseaktivität bei Männern ab dem 20. Lebensjahr signifikant abnimmt. Kürzlich zeigten CALLOWAY und MERRILL (4), daß bei 73 Probanden in den Altersgruppen zwischen 20 und 90 Jahren keine Unterschiede in der Bilirubin- und Bromsulphaleinausscheidung bestanden. HARNACK (8) berichtet über die Urin- und Elektrolytausscheidung bei Kindern und Erwachsenen nach einmaliger oraler Verabreichung von Fursemid. Diese Untersuchung ergab, daß die Exkretionsquoten, bezogen auf die Körperoberfläche, bei Kindern um 5 - 35 % niedriger waren als bei Erwachsenen.

SOUS (24) prüfte die Resorption und Elimination von 2-p- Amino -benzosulfonamid - 4,5 dimethyloxazol (Tardamid) nach rectaler Applikation. Dabei fanden sich bei den 25 kindlichen Versuchspersonen die Resorption und Elimination gegenüber den 15 erwachsenen Versuchspersonen nach einer einmaligen rectalen Applikation der Substanz

leicht erhöht. SAPP (20) prüfte die intestinale Resorption verschiedener Zucker an 26 Versuchspersonen zwischen dem 30. und 80. Lebensjahr. Die nach 5 Stunden im Urin ausgeschiedenen Substanzmengen wurden mit denjenigen eines Kollektivs von 57 Probanden zwischen dem 18. und 40. Lebensjahr verglichen. Die Untersuchungen ergaben, daß 3- Methylglucose und d (+) -Xylose mit zunehmendem Lebensalter schlechter resorbiert werden. Die Ursachen dieses Resorptionsverlustes liegen nach Meinung der Autoren in einer altersbedingten biochemischen und anatomischen Veränderung der Darmmucosa und einer durch Atherosklerose bedingten Abnahme der Darmdurchblutung. JONES (12) führte Untersuchungen der Hydroxyprolinausscheidung an 17 Patienten verschiedenen Alters (11 - 38 Jahre) mit Marfansyndrom durch. Dabei war bei den älteren Patienten die Hydroxyprolinexkretion signifikant größer als bei dem adolescenten Kollektiv. In einer kritischen Studie von LASAGNA (14) kommt zum Ausdruck, daß die bei derartigen Untersuchungen beobachteten Abweichungen eher mit Variationen des Körpergewichtes, der Körperoberfläche, der Größe der Fettdepots als mit dem Alter in Zusammenhang gebracht werden müßten.

MICHAEL und DRUMMOND (16) untersuchten den Tryptophanstoffwechsel an 10 Kindern und 16 Erwachsenen nach oraler Gabe von 100 mg L - tryptophan/kg Körpergewicht. Hierbei fand sich kein Unterschied in der 3 - indolacetessigsäure- und Indikanausscheidung beider Gruppen. RIMINGTON (18), der bei 84 mit Trichophyton infizierten Patienten den Gehalt an Kopro- und Protoporphyrinen von Faeces und Serum nach 23-monatiger Griseofulvintherapie bestimmte, kam zu dem Ergebnis, daß zwischen Serum- und Stuhlporphyringehalt einerseits und dem Lebensalter

andererseits keine Korrelation bestehe. ROKKONES (19) untersuchte die Urinexkretion von Aminosäuren bei Probanden verschiedenen Lebensalters und konnte dabei keinerlei altersbedingte Unterschiede feststellen.

Eigene Untersuchungen

Experimenteller Teil

1. Versuchszweck:

Auch wir versuchten unsererseits zur Klärung der Frage, ob das Lebensalter die pharmakodynamischen Verhältnisse des Organismus beeinflusst, beizutragen. Aus dem überaus umfangreichen Problemkomplex wählten wir für unsere Zwecke den Sektor der renalen Elimination von Pharmaka aus. Auf die ursprünglich zusätzlich geplanten Untersuchungen über die gastro-intestinale Resorptionskinetik mußten wir aus Gründen, die noch besprochen werden, verzichten.

2. Versuchsanordnung:

a) Wahl der Probanden:

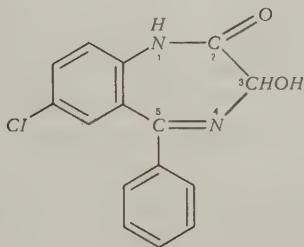
Die Untersuchungen führten wir an insgesamt 56 21 - 84 Jahre alten Patienten unserer Klinik durch. Im dritten Dezennium waren es 7, im vierten 6, im fünften 7, im sechsten 6, im siebten 19, im achten 7 und im neunten 3 Probanden.

Um die Versuchsergebnisse nicht zu verfälschen, wurden nur solche Probanden ausgewählt, die zuvor klinisch exakt durchuntersucht waren und bei denen sich kein Anhalt für Krankheiten des Magen-

darmkanals, der Leber sowie der Niere und der ableitenden Harnwege ergab.

b) Wahl des Pharmakon:

Als Modell wählten wir für unsere Studie die renale Ausscheidung von 7 - chlor - 1,3 -dihydro- 3 -hydroxy - 5 - phenyl -2H - 1,4 -benzodiazepin- 2 on(Generic name Oxazepam).



Diazepine sind eine Klasse von Pharmaka, die sedierende Eigenschaften mit hoher antikonvulsiver Wirksamkeit vereinigen (13). Die für viele zentraldämpfende Substanzen charakteristische, hypnotische oder narkotische Wirkung fehlt, auch wenn bereits toxische Dosen verabreicht werden. Die Verbindungen zeichnen sich durch ihre "zähmende Wirkung" bei aggressiven Tieren aus (13). Die Substanz Oxazepam wählten wir für unsere Studie vor allem deshalb, weil Resorption, Metabolisierung und renale Elimination ebenso bekannt wie unkompliziert und damit leicht überschaubar sind. Nach WALKENSTEIN (27) wird Oxazepam bei

enteraler Verabreichung zu 100%, nach WEIST (28) zu 80% als Beta-Glucuronid über die Nieren ausgeschieden. Das Fehlen einer Hydroxamat-Form, die relative Stabilität gegenüber einer schwachen Säurehydrolyse sowie die Unfähigkeit, alkalisches Kupferreagenz zu reduzieren, sprechen dafür, daß das Glucuronid in der Form eines Halbazetals vorliegt.

Die ursprünglich von uns geplanten zusätzlichen Untersuchungen über die gastrointestinale Resorptionskinetik erwiesen sich nach orientierenden Vorversuchen für die Probanden als praktisch unzumutbar. Um dünn-schichtchromatographisch erfaßbare Serumspiegel zu erreichen, wären entweder zu hohe Dioxazepam Dosen oder zu große Serummengen erforderlich gewesen.

3. Versuchsdurchführung:

a) bei den Probanden:

Der Morgenurin wurde jeweils als Leerwert verwendet. 30 Minuten nach Entleerung des Morgenurins erhielt jeder Patient nüchtern um 8.00 Uhr 40 mg Oxazepam (in Tablettenform) per os. Der Versuch dauerte insgesamt 24 Stunden. Während dieser 24-stündigen Versuchsdauer erhielt der Proband insgesamt 1.500 ml Flüssigkeit. Davon wurden 500 ml mit der Nahrung zugeführt, 1.000 ml betrug die Trinkmenge. Unter genauer Aufsicht wurde 2, 4, 8, 12, 24 Stunden post appl. die jeweils ausgeschiedene Harnmenge in Plastikgefäßen gesammelt und gemessen. Von jeder Urinportion wurden 30 ml entnommen und anschließend zentrifugiert sowie filtriert. Bis zur weiteren

Aufarbeitung wurde der Urin dann in der Tiefkühltruhe bei -20 Grad C aufbewahrt.

b) Dioxazepamnachweis:

d.) Urinextraktion.

Um das Oxazepam als Reinsubstanz im Harn nachweisen zu können, wurden sämtliche Urinproben vor der Extraktion 16 Stunden bei p H 4,5 (30 ml Acetatpuffer) und 37 Grad C mit Bakterien -Beta- Glucuronidase (250 Fishman-Einheiten pro ml Substrat) inkubiert. Dabei wurde durch schonende Hydrolyse mit Hilfe der Beta-Glucuronidase das Oxazepam als Reinsubstanz freigesetzt.

Anschließend wurde jede Urinprobe zweimal mit der dreifachen Menge Chloroform im Scheidetrichter 20 Minuten auf einer Schüttelmaschine mit einer Frequenz von 20/min. ausgeschüttelt, Nach Abtrennung der organischen Phase wurden die beiden Extrakte filtriert, vereinigt und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Danach engten wir den Extrakt bei 50 Grad C durch einen mittels Wasserstrahlpumpe im Siedekolben erzeugten Unterdruck im Wasserbad bis zur Trockene ein. Der Rückstand wurde in 1,0ml Methanol aufgenommen.

β) Plattenvorbereitung, Entwicklung und Anfärbung der Chromatogramme:

Auf entfettete Chromatographieglasplatten von 20 x 20 cm Kantenlänge wurde mit dem Desaga-Streichgerät eine 0,25 mm dicke Sorptionsschicht von Kieselgel mit einem Zusatz von 5% Leucht-

pigment ZS-Super aufgetragen. Diese Glasplatten wurden 24 Stunden luftgetrocknet und dann vor Gebrauch 30 Minuten bei 160 Grad im Trockenschrank aktiviert. Sämtliche Urinextrakte eines Probanden, also Leerwert, 2-, 4-, 8-, 12- und 24-Stundenwert, wurden zusammen mit Vergleichsmengen von 1 - 10 Gamma der Reinsubstanz nebeneinander auf die Chromatographieplatten aufgebracht. Die in Methanol gelösten Substanzmengen wurden punktförmig mit Blutzuckerpipetten aufgetragen. Die Laufstrecke der Substanz betrug 15 cm. Jeweils 5 Chromatographieplatten wurden gleichzeitig entwickelt. Es wurden 2 verschiedene Fließmittelgemische nacheinander verwendet. Wir benutzten dabei Glaströge mit gesättigter Fließmittelatmosphäre. Zunächst durchliefen die Chromatographieplatten das erste Fließmittel, bestehend aus Chloroform - Methanol - Eisessig im Verhältnis 19:1:0,2, dann wurden die Platten zwischengetrocknet. Anschließend wurde im zweiten Fließmittel Äthylacetat und Methanol im Verhältnis 8 : 2 entwickelt. Nach erneuter Trocknung besprühten wir die Platten mit 70 %-iger Perchlorsäure und erhitzten sie 20 Minuten bei 100 Grad C im Trockenschrank. Dabei war darauf zu achten, daß die Farbintensität der Substanzflecken im UV-Licht (Wellenlänge 265 m μ) laufend kontrolliert wurde, da bei zu langem oder zu starkem Erhitzen die Farb-reaktion abnahm.

- γ) Oxazepam-Bestimmung und Dokumentation.
- Oxazepam wurde im UV-Licht bei 265 m μ Wellenlänge durch Vergleich mit der auf der Platte in verschiedener Konzentration vorhandenen und mitent-

wickelten Oxazepam-Reinsubstanz bestimmt. Zur Dokumentation wurden Farbdiaspositive der beschrifteten Chromatographieplatten auf Agfa CT 18 Kleinbildfilm angefertigt. Die Belichtungszeiten wurden mit einem Sixtomat der Firma Gossen gemessen.

V e r s u c h s e r g e b n i s s e .

1. Mathematisch statistische Auswertung.

Um die Beziehung zwischen Ausscheidungsmodus und Alter der Probanden quantitativ ausdrücken zu können, bedienten wir uns der Methoden der Korrelationsstatistik. Korrelation wird dabei nach HOFSTÄTTER und WENDT (9) als zahlenmäßig formulierte Aussage über den Grad der Abhängigkeit zwischen Merkmalssystemen definiert.

Bevor die Korrelation zwischen Urinexkretion und Lebensalter bestimmt werden konnte, mußte zunächst die Ausscheidungskinetik mathematisch formuliert werden.

Dabei lassen sich aus dem Ausscheidungsmuster einer Substanz und ihrer Metaboliten die kinetischen Konstanten, die die Elimination beherrschen, ermitteln (15). Um diese Zusammenhänge graphisch und mathematisch optimal darzustellen, verwendeten wir die von MARTIN (15) angegebene Sigma-minus-Methode. Die Sigma-minus-Methode besteht darin, in einem halb-logarithmischen Koordinatensystem $\log (Du_{\infty} - Du)$ gegen die Zeit aufzutragen. Der Ausdruck $(Du_{\infty} - Du)$ entspricht der Summe Sigma der im Urin nach einer (angenommenen) vollständigen Exkretion enthaltenen Substanzmenge (Du_{∞}) , abzüglich des kumulativen Betrages des zu einer bestimmten Zeit t (in unserem Falle 2, 4, 8, 12, 24 Stunden) ausgeschiedenen Anteils.

Nach Beendigung der Resorption des Pharmakons, hier nach 2 Stunden (27), entsteht bei einer graphischen

Darstellung nach dem Sigma-minus-Modus eine absteigende Gerade durch die von uns gefundenen Meßpunkte (Abb.1). Um diese Gerade korrelationsstatistisch verwerten zu können, müssen als nächstes die Kennwerte jeder Ausscheidungsgeraden errechnet werden.

Die Parameter jeder einzelnen Ausscheidungskurve, d.h. Steigung und Schnittpunkt mit der y-Achse, ermittelten wir mit der "Methode der kleinsten Quadrate" durch unsere experimentell gewonnenen Meßpunkte. Die Gerade wird dabei durch eine Linie repräsentiert, für welche die Summe der Quadrate der Abweichungen der Punkte in Richtung der y-Achse ein Minimum bildet (s.Abb.2).

Diese Annäherung läßt sich verhältnismäßig einfach ableiten. Am besten geht man davon aus, die Abweichung eines wirklichen y-Wertes von dem aufgrund der Regressionsgleichung $Y = a + bx$ vorhergesagten (geschätzten) y-Wertes mit W zu bezeichnen. Daraus ergibt sich:

$$W = Y - (a + bX)$$

Graphisch dargestellt ist W der Abstand eines Punktes von der Regressionslinie in Richtung der y-Achse. Nun muß man fordern, daß die Summe w^2 ein Minimum werden soll. Da sämtliche x- und y-Werte durch die Meßwerte (s. Tabellen der Versuchsergebnisse) fest vorgegeben sind, läßt sich die Forderung nur auf die Weise erfüllen, daß die Parameter a und b der Regressionslinie so gewählt werden, daß sie durch die Punkteschar

hindurchführen. Man betrachtet die Summe der w^2 also abhängig von a und b und sucht deren Minimum, indem man sie einmal nach a und einmal nach b differenziert und die Ableitung gleich 0 setzt. Zunächst entwickelt man die Summe der w^2 : Für ein einzelnes w^2 gilt:

$$\begin{aligned} W^2 &= (Y - (a + bX))^2 = (Y - a - bX)^2 = Y^2 - aY - bXY - aY + a^2 \\ &\quad + abX - bXY + abX + b^2X^2 \\ &= Y^2 - 2aY + 2abX - 2bXY + b^2X^2 + a^2 \end{aligned}$$

Summiert man diesen Ausdruck über alle w^2 ($i = 1, 2, \dots, N$), so ergibt sich

$$\sum_{i=1}^N W_i^2 = \sum_{i=1}^N Y_i^2 - 2a \sum_{i=1}^N Y_i + 2ab \sum_{i=1}^N X_i - 2b \sum_{i=1}^N X_i Y_i + b^2 \sum_{i=1}^N X_i^2 + Na^2$$

Diese Summe soll nach a und b abgeleitet werden. Dabei erhält man:

$$\frac{d\left(\sum_{i=1}^N W_i^2\right)}{da} = -2 \sum_{i=1}^N Y_i + 2b \sum_{i=1}^N X_i + 2Na$$

und

$$\frac{d\left(\sum_{i=1}^N W_i^2\right)}{db} = +2a \sum_{i=1}^N X_i - 2 \sum_{i=1}^N X_i Y_i + 2b \sum_{i=1}^N X_i^2$$

Setzt man die linke Seite gleich 0, so lassen sich beide Gleichungen durch 2 dividieren und es folgt:

$$a = \frac{\sum_{i=1}^N Y_i}{N} - b \frac{\sum_{i=1}^N X_i}{N}$$

und

$$b = \frac{\sum_{i=1}^N X_i Y_i}{\sum_{i=1}^N X_i^2} - \frac{a \sum_{i=1}^N X_i}{\sum_{i=1}^N X_i^2}$$

Geometrisch gesehen ist a der Schnittpunkt der Geraden mit der y-Achse und b die Steigung, also ein Tangens.

Damit sind die Parameter derjenigen Geraden bestimmt, für die die Summe der Quadrate der Abstände der Punkte in Richtung der y-Achse, d.h. parallel zu ihr, ein Minimum bilden.

Die x-Werte sind im vorliegenden Fall die Zeitabschnitte nach Substanzeinnahme, die y-Werte die den jeweiligen x-Werten zugeordneten und gemessenen Experimentalwerte (40.000 Gamma - ausgeschiedene kumulative Substanzmenge in Gamma). Diese beiden Kennwerte der Geraden wurden für jeden der Probanden berechnet, d.h., es wurde der y-Abschnitt und der Tangens bzw. die Steigung in Grad bestimmt.

Aus den Parametern jeder Ausscheidungsgeraden wurden zwei Korrelationskoeffizienten abgeleitet: Die Korrelation zwischen Lebensalter und den Steigungswinkeln ergab den ersten Koeffizienten, die Korrelation zwischen Alter und Achsenabschnitt den zwei-

ten. Dazu mußte zunächst der Zentralwert oder Median unseres Kollektivs bestimmt werden. Dieser ist definiert als der Wert des Gliedes einer Gruppe, vor und nach dem gleich viele Glieder liegen. Die Werte jedes Probanden wurden nun nach ihrer Gruppierung um den Median in eine Vierfeldertafel (s. Abb. 3) eingetragen.

Der Vierfelderkorrelationskoeffizient r ließ sich mit der sog. $\cos.\pi$ Formel (9) folgendermaßen ermitteln.

$$r = \cos. \left(\frac{180^\circ}{1 + \sqrt{\frac{ad}{bc}}} \right)$$

Im Falle eines korrelativen Zusammenhanges wäre dann $r = 1$.

W e r t e t a b e l l e n

Wertetabellen mit den experimentell gewonnenen Meßdaten (y = applizierte Substanzmenge abzüglich der zum Meßzeitpunkt nach x Stunden ausgeschiedenen kumulativen Substanzmenge) und den aus diesen rechnerisch ermittelten Werten:

Log. y

Tangens , Umrechnung desselben in Grad (=Steigung der Ausscheidungsgeraden).

Achsenabschnitt bzw. Schnittpunkt der Ausscheidungsgeraden mit der y -Achse.

Lebensalter der Patienten.

Laufende Nummer der Patienten.

Zeitp.d. Urinentn. (Std.n. Subst.- einnahme)	Appl.Subst.- Gesamtmenge -zu diesem Zeitp.ausge- sch.Subst.-M.	Log.des y-Wertes	Tangens Alpha	Alpha Grad	Achsenab- schnitt	Lebens- alter	Lfd. Nr.
2	37738	457677889,10 ¹					(1)
4	37722	457659472,10 ¹					
8	36872	456669671,10 ¹					
12	36139	455797615,10 ¹					
24	35204	454669202,10 ¹	-.193215483,10 ⁻²	-.110704179	458721771,10 ¹	21 J.	
2	36196	455866059,10 ¹					(2)
4	34296	453524347,10 ¹					
8	33742	452817081,10 ¹					
12	33155	452054903,10 ¹					
24	32375	451020979,10 ¹	-.296599606,10 ⁻²	-.169938558	456719893,10 ¹	22 J.	
2	39885	460080959,10 ¹					(3)
4	38644	458708207,10 ¹					
8	35624	455174269,10 ¹					
12	30806	448863530,10 ¹					
24	30332	448190104,10 ¹	-.570254235,10 ⁻²	-.326728067	459955963,10 ¹	23 J.	
2	39918	460116876,10 ¹					(4)
4	39908	460105995,10 ¹					
8	38698	458768851,10 ¹					
12	37506	457410075,10 ¹					
24	37074	456906946,10 ¹	-.156093095,10 ⁻²	-.894346830,10 ⁻¹	460219899,10 ¹	25 J.	
2	38950	459050746,10 ¹					(5)
4	37868	457618005,10 ¹					
8	35726	455298441,10 ¹					
12	33731	452802921,10 ¹					
24	32229	450824684,10 ¹	-.397464863,10 ⁻²	-.227729392	459279007,10 ¹	28 J.	
2	39826	460016667,10 ¹					(6)
4	39098	459215454,10 ¹					
8	38606	458665480,10 ¹					
12	36808	456594223,10 ¹					
24	35816	455407710,10 ¹	-.212766135,10 ⁻²	-.121905831	460123974,10 ¹	28 J.	

Tabelle 1. Gruppe 20. - 29. Lebensjahr

Zeitp.d. Urinentn. (Std.n. Subst.- einahme)	Appl.Subst.- Gesamtmenge -zu diesem Zeitp.ausge- sch.Subst.-M.	Log. des y-Wertes	Tangens Alpha	Alpha Grad	Achsenab- schnitt	Lebens- alter	Lfd. Nr.
2	39771	459956649.10 ¹					(7)
4	37651	457577652.10 ¹					
8	36756	456532826.10 ¹					
12	35326	454809448.10 ¹					
24	35225	454685101.10 ¹	-0.237749529.10 ⁻²	-0.136220189	459275858.10 ¹	28 J.	

Zeitp.d. Urinentn. (Std.n. Subst.- einnahme)	Appl. Subst.- Gesamtmenge - zu diesem Zeitp.ausge- sch.Subst.-M.	Log. des y-Wertes	Tangens Alpha	Alpha Grad	Achsenab- schnitt	Lebens- alter	Lfd. Nr.
2	39902	460099466,10 ¹					
4	39693	459871391,10 ¹					(8)
8	39507	459667404,10 ¹					
12	38967	459069696,10 ¹					
24	38145	458143762,10 ¹	- .882200447,10 ⁻³	- .505463492,10 ⁻¹	460244787,10 ¹	32 J.	
2	38423	458459127,10 ¹					
4	37983	457958927,10 ¹					(9)
8	37326	457201146,10 ¹					
12	37029	456854199,10 ¹					
24	36933	456741460,10 ¹	- .115573016,10 ⁻²	- .662184311,10 ⁻¹	458866585,10 ¹	33 J.	
2	39540	459703666,10 ¹					
4	38380	458410497,10 ¹					(10)
8	37655	457466777,10 ¹					
12	36005	455636283,10 ¹					
24	33794	452883959,10 ¹	- .308758707,10 ⁻²	- .176905146	459957519,10 ¹	39 J.	
2	39760	459944637,10 ¹					(11)
4	39310	459450303,10 ¹					
8	38430	458467038,10 ¹					
12	36370	456074331,10 ¹					
24	35940	455557809,10 ¹	- .212895316,10 ⁻²	- .121979846	460057481,10 ¹	35 J.	
2	39970	460173414,10 ¹					
4	38680	458748646,10 ¹					(12)
8	38287	458305134,10 ¹					
12	31987	450497353,10 ¹					
24	29990	447697646,10 ¹	- .579364862,10 ⁻²	- .331947899	460766073,10 ¹	37 J.	
2	39291	459429307,10 ¹					
4	35828	455422258,10 ¹					(13)
8	34628	453942741,10 ¹					
12	30848	448922700,10 ¹					
24	29686	447255168,10 ¹	- .559032886,10 ⁻²	- .320298913	458854970,10 ¹	38 J.	

Tabelle 3. Gruppe 40. - 49. Lebensjahr

Zeitp.d. Apri. Substanz- Urintentin. Gesamtmenge (Std.n. - zu diesem Subst.- Zeitp. ausge- einnahme) sch. Subst.-M.	Log. des y- Wertes	Tangens Alpha	Alpha Grad	Achsenab- schnitt	Lebens- alter	Lfd. Nr.
2 39860	460053728.10 ¹	-				(14)
4 39200	459328606.10 ¹					
8 38208	458317610.10 ¹					
12 37128	456970156.10 ¹					
24 36640	456395548.10 ¹	- .170824244.10 ⁻²	- .978749873.10 ⁻¹	459968810.10 ¹	403.	
2 37872	457831824.10 ¹					(15)
4 35352	454841400.10 ¹					
8 34652	453972831.10 ¹					
12 33915	453039181.10 ¹					
24 33607	452642973.10 ¹	- .269548166.10 ⁻²	- .154430349	457668602.10 ¹	42 J.	
2 36980	456796692.10 ¹					(16)
4 34574	453874962.10 ¹					
8 27644	444160089.10 ¹					
12 23684	437445506.10 ¹					
24 10184	400791838.10 ¹	- .247823129.10 ⁻¹	- .141963135.10 ¹	46286441.10 ¹	44 J.	
2 39780	459966477.10 ¹					(17)
4 38910	459006123.10 ¹					
8 36570	456312497.10 ¹					
12 34077	453246135.10 ¹					
24 32920	451745982.10 ¹	- .387380783.10 ⁻²	- .221951729	459975375.10 ¹	46 J.	
2 39612	459782676.10 ¹					(18)
4 39324	459465768.10 ¹					
8 37324	457198819.10 ¹					
12 36004	455635076.10 ¹					
24 34816	454177888.10 ¹	- .269301212.10 ⁻²	- .154297855	459988547.10 ¹	46 J.	

-23-

Tabelle 3. Gruppe 40. - 49. Lebensjahr							
Zeitp.d. Urinentn. (Std.n. Subst.- einahme)sch.Subst.-M.	Appl.Subst.- Gesamtmenge - zu diesem Zeitp.ausge-	Log. des y- Wertes	Tangens Alpha	Alpha Grad	Achsenab- schnitt	Lebens- alter	Lfd. Nr.

2	39117	459236653.10 ¹					(19)
4	38351	458377669.10 ¹					
8	38054	458040032.10 ¹					
12	37820	457772153.10 ¹					
24	37649	457575346.10 ¹	- .912730336.10 ⁻³	- .522955816.10 ⁻¹	459295234.10 ¹	48 J.	
2	39888	460084225.10 ¹					(20)
4	38156	458156284.10 ¹					
8	32410	451067905.10 ¹					
12	29370	446790395.10 ¹					
24	26864	442917067.10 ¹	- .793505371.10 ⁻²	- .454635545	459816191.10 ¹	49 J.	

Tabelle 4. Gruppe 50.- 59. Lebensjahr

Zeitp.d. Urinentn. (Std.n. Subst.- einahme)	Appl.Subst.- Gesamtmenge - zu diesem Zeitp.ausge- sch.Subst.M.	Log. des y-Wertes	Tangens Alpha	Alpha Grad	Achsenab- schnitt	Lebens- alter	Lfd. Nr.
2	37925	457892560.10 ¹					(21)
4	35861	455462241.10 ¹					
8	33201	452115115.10 ¹					
12	32641	451376345.10 ¹					
24	31467	449785534.10 ¹	-.40720554.10 ⁻²	-.233310307	457866345.10 ¹	52 J.	
2	36960	456773197.10 ¹					(22)
4	34810	454170403.10 ¹					
8	29701	447277107.10 ¹					
12	26801	441504015.10 ¹					
24	26004	442815099.10 ¹	-.786297989.10 ⁻²	-.450506278	457010121.10 ¹	54 J.	
2	39823	460013396.10 ¹					(23)
4	39325	459466872.10 ¹					
8	36541	456278045.10 ¹					
12	34444	453711358.10 ¹					
24	33004	451856657.10 ¹	-.384392467.10 ⁻²	-.220239575	460125325.10 ¹	54 J.	
2	39609	459779387.10 ¹					(24)
4	38745	458821566.10 ¹					
8	36935	456743811.10 ¹					
12	32616	451343070.10 ¹					
24	28136	444926237.10 ¹	-.576484936.10 ⁻²	-.387591405	460940721.10 ¹	56 J.	
2	39760	459944637.10 ¹					(25)
4	39640	459813363.10 ¹					
8	39150	459273176.10 ¹					
12	33570	452595133.10 ¹					
24	29820	447450763.10 ¹	-.578496131.10 ⁻²	-.331450170	461367979.10 ¹	57 J.	

Tabelle 4. Gruppe 50. - 59. Lebensjahr

Zeitp.d. Urinentn. (Std.n. Subst.- einnahme)	Appl.Subst.- Gesamtmenge - zu diesem Zeitp.ausge- sch.Subst.-M.	Log. des y-Wertes	Tangens Alpha	Alpha Grad	Achsenab- schnitt	Lebens- alter	Lfd. Nr.
2	39930	460129930.10 ¹					(26)
4	38050	458035467.10 ¹					
8	35893	455500978.10 ¹					
12	32689	451440163.10 ¹					
24	26786	442790786.10 ¹	-.757807174.10 ⁻²	-.434183216	460998947.10 ¹	58 J.	
2	38324	458347083.10 ¹					(27)
4	37643	457568423.10 ¹					
8	37109	456947926.10 ¹					
12	36655	456413324.10 ¹					
24	36059	455701370.10 ¹	-.155396797.10 ⁻²	-.890357350.10 ¹	458825659.10 ¹	58 J.	

Tabelle 5. Gruppe 60. - 69. Lebensjahr

Zeitp.d. Urinentn. (Std.n. Subst.-einnahme)	Appl. Subst.- Gesamtmenge - zu diesem Zeitp. ausge- sch. Subst.-M.	Log. des y-Wertes	Tangens Alpha	Alpha Grad	Achsenab- schnitt	Lebens- alter	Lfd. Nr.
2	39875	460070069.10 ¹					(28)
4	38912	459008365.10 ¹					
8	37787	457734242.10 ¹					
12	36517	456249510.10 ¹					
24	36029	456665222.10 ¹	- .203368257.10 ⁻²	- .116521267	459850301.10 ¹	61 J.	
2	39886	460082047.10 ¹					(29)
4	39723	459904202.10 ¹					
8	39073	459187675.10 ¹					
12	38595	458653104.10 ¹					
24	38456	458496411.10 ¹	- .775695051.10 ⁻³	- .444440437.10 ⁻¹	460067986.10 ¹	63 J.	
2	39897	460094023.10 ¹					(30)
4	38301	458321011.10 ¹					
8	34683	454011666.10 ¹					
12	34122	453303447.10 ¹					
24	34026	453181088.10 ¹	- .321232390.10 ⁻²	- .184051968	459196476.10 ¹	63 J.	
2	39949	460150590.10 ¹					(31)
4	38744	458820445.10 ¹					
8	37220	457077638.10 ¹					
12	35950	455569891.10 ¹					
24	34474	453749168.10 ¹	- .285950790.10 ⁻²	- .163837287	459978546.10 ¹	64 J.	
2	39812	460001398.10 ¹					(32)
4	39500	459659709.10 ¹					
8	38695	458765485.10 ¹					
12	37697	457630679.10 ¹					
24	37497	457399663.10 ¹	- .127191921.10 ⁻²	- .383989180.10 ⁻¹	460006208.10 ¹	64 J.	

Tabelle 5. Gruppe 60.- 69. Lebensjahr

Zeitp.d. Urinentn. (Std.n. Subst.- einnahme)	Appl.Subst.- Gesamtmenge - zu diesem Zeitp.ausge- sch.Subst.-M.	Log.des y-Wertes	Tangens Alpha	Alpha Grad	Achsenab- schnitt	Lebens- alter	Lfd. Nr.
2	39906	450103818.10 ¹					(33)
4	39618	459789253.10 ¹					
8	38925	459022861.10 ¹					
12	38805	458888768.10 ¹					
24	38615	458675604.10 ¹	- .670187649.10 ⁻³	- .383989180.10 ⁻¹	460006208.10 ¹	64 J.	
2	39808	459997035.10 ¹					(34)
4	39617	459788157.10 ¹					
8	39394	459543007.10 ¹					
12	38498	458543817.10 ¹					
24	38464	458505444.10 ¹	- .758561743.10 ⁻³	- .434623780.10 ⁻¹	460062711.10 ¹	64 J.	
2	39664	459839650.10 ¹					(35)
4	39051	459163215.10 ¹					
8	37667	457596103.10 ¹					
12	36262	455945177.10 ¹					
24	35075	454499769.10 ¹	- .251235075.10 ⁻²	- .143946792	459968610.10 ¹	64 J.	
2	39486	458644313.10 ¹					(36)
4	36766	458544840.10 ¹					
8	35639	455192552.10 ¹					
12	34761	454109226.10 ¹					
24	29361	446777085.10 ¹	- .546420174.10 ⁻²	- .313072582	459965803.10 ¹	64 J.	
2	39960	460162547.10 ¹					(37)
4	38830	458916738.10 ¹					
8	38350	458376536.10 ¹					
12	36590	456336242.10 ¹					
24	35794	455384024.10 ¹	- .215082282.10 ⁻²	- .123232880	460022199.10 ¹	65 J.	

Tabelle 5. Gruppe 60. - 69. Lebensjahr

Lfd. Nr.	Lebens- alter	Achsenab- schnitt	Alpha Grad	Tangens Alpha	Log. des y-Wertes	Zeitp.d. Urinentn. (Std.n. Subst.- einnahme)	Appl.Subst.- Gesamtmenge - zu diesem Zeitp.ausge- sch.Subst.-M.
(38)	65 J.	460356373.10 ¹	- .708869821.10 ⁻¹	- .123721186.10 ⁻²	457547652.10 ¹	2	39970
					460173414.10 ¹	4	39930
					460129930.10 ¹	8	39447
					459601397.10 ¹	12	38277
					458293789.10 ¹	24	37625
(39)	65 J.	459071133.10 ¹	- .198301254	- .346102361.10 ⁻²	452277015.10 ¹	2	36950
					457634136.10 ¹	4	37700
					453926434.10 ¹	8	34615
					453253781.10 ¹	12	34083
					452277015.10 ¹	24	33325
(40)	65 J.	459585294.10 ¹	- .936359557.10 ⁻¹	- .163425718.10 ⁻²	455982288.10 ¹	2	39212
					459341899.10 ¹	4	38592
					458649728.10 ¹	8	37782
					457728495.10 ¹	12	37525
					457432071.10 ¹	24	36293
(41)	65 J.	458399330.10 ¹	- .210626708	- .367614611.10 ⁻²	451426875.10 ¹	2	38563
					458617080.10 ¹	4	37216
					450072970.10 ¹	8	33821
					452918643.10 ¹	12	32941
					451773677.10 ¹	24	32679
(42)	65 J.	459669528.10 ¹	- .259013397	- .452066739.10 ⁻²	449688815.10 ¹	2	39664
					459839650.10 ¹	4	37415
					457304576.10 ¹	8	35874
					455477982.10 ¹	12	33804
					452896809.10 ¹	24	31397

Tabelle 5. Gruppe 60.- 69. Lebensjahr

Zeitp.d. Urinentn. (Std.n. Subst.- einnahme)	Appl.Subst.- Gesamtmenge - zu diesem Zeitp.ausge- sch. Subst.-M.	Log.des y-Wertes	Tangens Alpha	Alpha Grad	Achsenab- schnitt	Lebens- alter	Lfd. Nr.
2	39460	459615707.10 ¹					(43)
4	38905	459005411.10 ¹					
8	38151	458150593.10 ¹					
12	37072	456904602.10 ¹					
24	33072	451946045.10 ¹	-.340439981.10 ⁻²	-.195056987	460474248.10 ¹	67 J.	(44)
2	39916	460114700.10 ¹					
4	36798	456582423.10 ¹					
8	32698	451452119.10 ¹					
12	28086	444848991.10 ¹					
24	26725	442691771.10 ¹	-.804217464.10 ⁻²	-.460772731	459351146.10 ¹	68 J.	(45)
2	39732	459914042.10 ¹					
4	38702	458773341.10 ¹					
8	37711	457646805.10 ¹					
12	36342	456040884.10 ¹					
24	36065	455708595.10 ¹	-.198333316.10 ⁻²	-.113636470	459701054.10 ¹	69 J.	(46)
2	39400	459549621.10 ¹					
4	37759	467702049.10 ¹					
8	35761	455340967.10 ¹					
12	34996	454401842.10 ¹					
24	33847	452952017.10 ¹	-.305417646.10 ⁻²	-.174990877	459237230.10 ⁻¹	69 J.	

Tabelle 6 Gruppe 70. - 79. Lebensjahr

Zeitp.d. Appl. Subst.- Urinentn. Gesamtmenge (Std.n. - zu diesem Subst.- Zeitp. ausgem- einahme) sch. Subst.-M.	Log. des y-Wertes	Tangens Alpha	Alpha Grad	Achsenab- schnitt	Lebens- alter	Lfd. Nr.
2	39958	460160373.10 ¹				(47)
4	39756	459940267.10 ¹				
8	38619	458680102.10 ¹				
12	37389	457274386.10 ¹				
24	36949	456760271.10 ¹	- .162090902.10 ⁻²	- .928711645.10 ⁻¹	460187657.10 ¹	72 J.
2	39443	459596993.10 ¹				(48)
4	37343	457220921.10 ¹				
8	36643	456399104.10 ¹				
12	35243	454707288.10 ¹				
24	31439	449746872.10 ¹	- .428468881.10 ⁻²	- .245493083	459883438.10 ¹	73 J.
2	39518	459679494.10 ¹				(49)
4	39164	459288704.10 ¹				
8	37264	457128948.10 ¹				
12	36335	4560322518.10 ¹				
24	34233	453444496.10 ¹	- .291474550.10 ⁻²	- .167002142	460058980.10 ¹	76 J.
2	38543	458594551.10 ¹				(50)
4	38005	457984074.10 ¹				
8	37836	457790522.10 ¹				
12	37212	457068302.10 ¹				
24	36164	455827648.10 ¹	- .153510377.10 ⁻²	- .879548985.10 ⁻¹	459191103.10 ¹	77 J.
2	39960	460162547.10 ¹				(51)
4	39781	459967568.10 ¹				
8	38569	458623837.10 ¹				
12	37823	457775598.10 ¹				
24	37109	456947926.10 ¹	- .150048589.10 ⁻²	- .859714441.10 ⁻¹	460197650.10 ¹	79 J.

Tabelle 6 Gruppe 70. - 79. Lebensjahr

Zeitp.d. Urinenth. (Std.n. Subst.- einnahme)	Appl.Subst.- Gesamtmenge - zu diesem Zeitp.ausge- sch.Subst.-M.	Log.des y-Wertes	Tangens Alpha	Alpha Grad	Achsenab- schnitt	Lebens- alter	Lfd. Nr.
2	39231	459362937.10 ¹					(52)
4	38535	458585536.10 ¹					
8	36894	456695576.10 ¹					
12	33576	452602894.10 ¹					
24	32929	451757854.10 ¹	- .378745517.10 ⁻²	- .217004158	459691345.10 ¹	79 J.	
2	39361	459506611.10 ¹					(53)
4	39140	459262082.10 ¹					
8	38640	458703711.10 ¹					
12	36310	456002626.10 ¹					
24	35982	455608531.10 ¹	- .202458245.10 ⁻²	- .115999871	459902078.10 ¹	79 J.	
1							
24							
1							

Tabelle 7 Gruppe 80. - 89. Lebensjahr

Zeitp.d. Urinentn. (Std.n. Subst.- einnahme)	Appl. Subst.- Gesamtmenge - zu diesem Zeitp.ausge- sch. Subst.-M.	Log.des y-Wertes	Tangens Alpha	Alpha Grad	Achsenab- schnitt	Lebens- alter	Lfd. Nr.
2	39316	459456932.10 ¹					(54)
4	39124	459244324.10 ¹					
8	38860	458950279.10 ¹					
12	38204	458210884.10 ¹					
24	37803	457752627.10 ¹	- .940317951.10 ⁻³	- .538762341.10 ⁻¹	459753772.10 ¹	80 J.	
2	38910	459006123.10 ¹					(55)
4	37823	457775598.10 ¹					
8	33212	452129502.10 ¹					
12	32980	451825065.10 ¹					
24	32114	450669442.10 ¹	- .411307339.10 ⁻²	- .235660417	458696182.10 ¹	82 J.	
2	38206	458213158.10 ¹					(56)
4	36314	456007411.10 ¹					
8	35928	455543305.10 ¹					
12	35213	454670304.10 ¹					
24	34978	454379499.10 ¹	- .204500766.10 ⁻²	- .117170144	458207453.10 ¹	84 J.	

2. Beurteilung.

In der Gruppe der sieben 20- bis 29-jährigen liegt der Sigma-minus-Wert nach 24 Stunden bei 30 332 Gamma (Tab. 1).

Ähnlich verhält sich die Gruppe der 30- bis 39-jährigen, der niedrigste Sigma-minus-Wert beträgt 29 686 Gamma (Tab. 2).

Abgesehen von 2 Probanden zeigen die 40- bis 49-jährigen der Vorgruppe entsprechende Sigma-minus-Werte. Beim Probanden Nr. 16 (44. Lebensjahr) beträgt dieser Wert nach 24 Stunden 1.084 Gamma, beim Probanden Nr. 20 (49. Lebensjahr) 26.864 Gamma (Tab.3).

Die Sigma-minus-Werte der Probanden vom 50. bis 59. Lebensjahr sind bei 3 Probanden über 30.000 Gamma, bei den restlichen vier über 26.000 Gamma (Tab.4).

17 Probanden der Gruppe der 60- bis 69-jährigen liegen mit ihrem Sigma-minus-Wert nicht unter 31.397 Gamma (Proband Nr. 42). Zwei Probanden erreichen mit 29.725 Gamma niedrigere Werte (Tab.5).

Bei sieben Probanden des 70- bis 79-jährigen Kollektivs findet man Werte zwischen 37.109 Gamma (Proband Nr. 51) und 31.439 Gamma (Proband Nr. 48)(Tab.6).

Die drei Probanden der Altersgruppe der 80- bis 89-jährigen lassen ebenfalls keine von den vorhergehenden Messergebnissen stark abweichenden Werte erkennen. Sigma-minus betrug bei Proband 54 (80.Lebensjahr) 37.803 Gamma, beim Probanden Nr. 55 32.114 Gamma, der Proband Nr. 56 lag mit 34.978 Gamma dazwischen.

3. Berechnung der Korrelationskoeffizienten.

a. Berechnung der Korrelation zwischen dem Lebensalter und dem Achsenabschnitt nach der $\cos.\pi$ -Formel

		Achsenabschnitt	
		$\leq 459850301 \cdot 10^1$	$> 459850301 \cdot 10^1$
Alter	> 61	$a = 17$	$b = 14$
	≤ 61	$c = 11$	$d = 14$

$$r = \cos. \left(\frac{180^\circ}{1 + \sqrt{\frac{a \cdot d}{b \cdot c}}} \right)$$

$$r = \cos. \left(\frac{180^\circ}{1 + \sqrt{\frac{11 \cdot 14}{17 \cdot 14}}} \right)$$

$$r = \cos. \left(\frac{180^\circ}{1 + \sqrt{\frac{11}{17}}} \right)$$

$$r = 0,2115$$

Die Bestimmung der Korrelation zwischen dem Lebensalter und dem Achsenabschnitt ergab einen Wert von 0,2115.

b. Berechnung der Korrelation zwischen dem Lebensalter und dem Winkel α -Grad nach der $\cos.\pi$ -Formel

	α -Grad	
	$\leq -11,65^\circ$	$> -11,65^\circ$
> 61	$a = 13$	$b = 16$
Alter		
61	$c = 6$	$d = 21$

$$r = \cos. \left(\frac{180^\circ}{1 + \sqrt{\frac{a \cdot d}{b \cdot c}}} \right)$$

$$r = \cos. \left(\frac{180^\circ}{1 + \sqrt{\frac{13 \cdot 21}{16 \cdot 6}}} \right)$$

$$r = \cos. \left(\frac{180^\circ}{1 + \sqrt{\frac{351}{96}}} \right)$$

$r = 0,472$

Die Berechnung der Korrelation zwischen dem Lebensalter und dem Winkel Alpha erbrachte einen Korrelationskoeffizienten von 0,4720.

Zwischen Lebensalter der Probanden und Ausscheidungsmodus des Oxazepam läßt sich also keine Korrelation erkennen. Damit ist statistisch einwandfrei gesichert, daß die renale Elimination von Oxazepam nicht vom Lebensalter abhängt.

Allerdings müssen wir uns darüber im klaren sein, daß diese Aussage nicht ohne weiteres verallgemeinert werden darf. Unsere Untersuchungsergebnisse beziehen sich nur auf *e i n e* Substanz, nämlich auf den Tranquilizer Oxazepam, in *e i n e r* ganz bestimmten Dosierung, und zwar einer Dosierung, die noch im Normbereich liegt.

Unsere Befunde wären überfordert, wollte man daraus auf die Verhältnisse bei anderen Substanzen und anderen Dosierungen Rückschlüsse ziehen. Zwar ist anzunehmen, daß sich Substanzen, die ähnlich wie Oxazepam metabolisiert und vorwiegend als Glukuronid eliminiert werden, wohl analog verhalten werden. Sichere Beweise für diese Annahme stehen aber ebenso aus wie für die Elimination von Stoffen, die anders metabolisiert und ausgeschieden werden. Dieser Frage weiter nachzugehen, muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Z u s a m m e n f a s s u n g.

Mittels einer transversalen Untersuchung an 56 Probanden wurde am Beispiel der renalen Dioxazepam-Elimination der Frage nachgegangen, ob sich die pharmako-dynamischen und-kinetischen Verhältnisse im Organismus im Laufe des Lebens ändern oder nicht.

Zu diesem Zweck bestimmten wir dünn-schichtchromatographisch die im Urin bei oraler Applikation nach 2, 4, 8, 12 und 24 Stunden vorhandenen Mengen an Oxazepam. Die 56 Probanden wurden je nach Lebensalter in 7 Gruppen eingeteilt und zwar vom 20. bis 29., vom 30. bis 39., vom 40. bis 49., vom 50. bis 59., vom 60. bis 69., vom 70. bis 79. und vom 80. bis 89. Lebensjahr.

Die bei der dünn-schichtchromatographischen Auswertung der einzelnen Urinproben jedes Probanden gewonnenen Meßwerte bildeten Punkte einer absteigenden Geraden. Ihre Parameter, und zwar Steigung und Achsenabschnitte, wurden bestimmt.

Schon bei der Auswertung der im Urin nachgewiesenen Substanzmengen fanden sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Altersgruppen.

Eine anschließend durchgeführte mathematische Prüfung bestätigte, daß zwischen dem Lebensalter und den Parametern der Ausscheidungsgeraden keine Korrelation vorliegt.

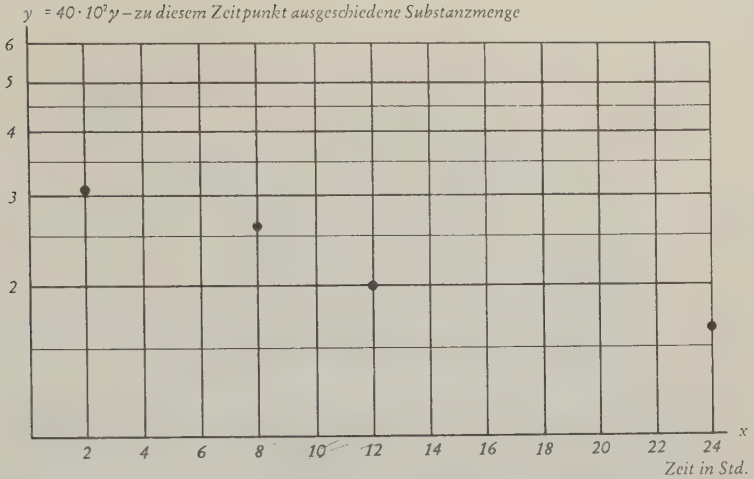


Abb.1: Nach der Sigma-minus Methode ermittelte Meßpunkte, aufgetragen in einem halblogarithmischen Koordinatensystem. (x= Zeitabschnitt nach Substanzeinnahme, $y=40\ 000$ Gamma abzüglich ausgeschiedene, kumulative Substanzmenge in Gamma).

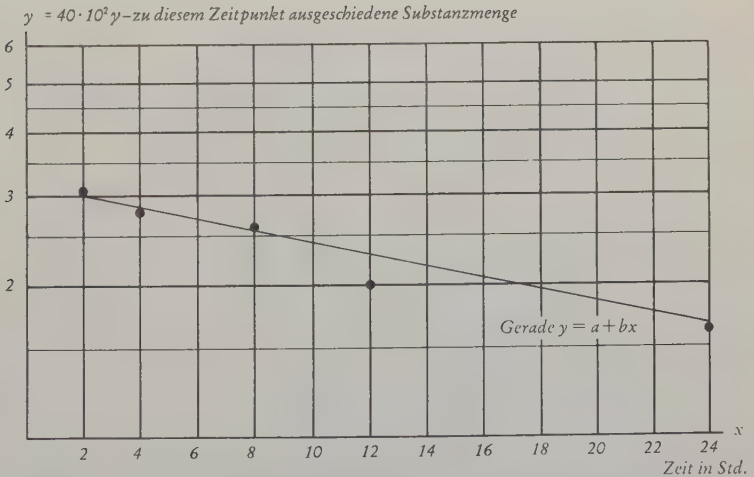


Abb.2: Darstellung der durch die 5 experimentell ermittelten Meßpunkte verlaufenden Geraden $y = a + bx$ (a =Schnittpunkt der Geraden mit der y -Achse, $b = \text{tg}^{\circ}$).

	$\leq \text{Median}$	$> \text{Median}$
$> \text{Median}$	Zahl der Probanden a	b
$< \text{Median}$	c	d

Abb.3: Vierfeldertafel zum Eintragen der um den jeweiligen Zentralwert (Median) gruppierten Werte.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s .

1. Apogi, E.: Anesthesia in the aged, Cowdry's Problems of Ageing 3, 871 (1952).
2. Barrows, C.H.Jr., Shock, N., W. und Chow, B.F.: Age differences in cholinesterase activity of serum and liver, J.Gerontol. 13, 20 (1958).
3. Bürger, M.: Altern und Krankheit als Problem der Biomorphose, Thieme-Verlag-Leipzig (1960).
4. Calloway, N.O. und Merrill, R.S.: The aging adult Liver, I.Bromsulphalein and bilirubin clearances, J.Am. Geriatrics Soc. 13, 594 (1965).
5. Davis, R.L., Lawton, A.H., Prouty, R. und Chow, B.F.: The absorption of oral vitamin B 12 in an aged population, J.Gerontol. 20, 169 (1965).
6. Essam, F.M. und Aboul-Wafa, M.H.: Intestinal absorption in the old Geront. Clinica 7, 171 (1965).
7. Hammer, F.: Behandlung psycho-reaktiver Störungen bei älteren Patienten mit 7-Chlor-1, 3-dihydro-3-hydroxy-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on. Arzneim.-Forsch. 15, 376 (1965).
8. Harnack, G.A.V.: Klinisch-experimentelle Untersuchungen zur Arzneimitteldosierung im Kindesalter. V.Mitteilung: Diuretika. Dtsch.Med. Wschr. 47, 2104 (1965).
9. Hofstätter, P.R. und Wendt, D.: Quantitative Methoden der Psychologie, Johann-Ambrosius Barth-Verlag- München, 150, 165 (1967).
10. Horvath, S.M. und Bender, A.D.: Physical capacity of the aged, J.Am. Geriatrics Soc. 9, 247 (1961).

11. Hjelm, M.: Age dependency and cause of prilocaine-induced methemoglobinaemia, *Acta Anesth. Scandinav. Supplement* 16, 171 (1965).
12. Jones, C.R.: Urinary Hydroxyproline Excretion in Marfan's Syndrome as Compared with Age Matched Controls. *Proc.Soc.Exp. Biol. Med.* 116, 931 (1964).
13. Klupp, H.: Pharmakologische Wirkungen von 7-Chlor-1,3-dihydro-3-hydroxy-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on. *Arzneim.-Forsch.* 15, 339 (1965).
14. Lasagna, L.: Drug effects as modified by aging. *J. Chronic dis.* 3, 567 (1956).
15. Martin, B.K.: Treatment of Data from Drug Urinary Excretion. *Nature* 15, 247 (1965).
16. Michael, A.F. und Drummond, K.N.: Review and experimental study of tryptophan metabolic pathway in man. *J.Clin. Invest.* 43, 9, 1730 (1964).
17. Pecotic, M. und Domac, V.: Beitrag zur psychiatrischen Medikation unruhiger Kranken in der Geriatrie. *International Conference on Gerontology, Akademiai-Kiado-Budapest*, 781 (1965).
18. Rimington, C.: Griseofulvin administration and porphyrin metabolism. *Lancet* 7303, 318 (1963).
19. Rokkones, R.: The Urinary Excretion of Amino Acids in Various Age Groups Investigated by Thin Layer Chromatography. *Scand. J.Clin.Lab.Invest.* 17.Suppl. 86, 183 (1965).
20. Sapp, O.: Effect of aging on intestinal Absorption of sugars. *Clin.Res.* 1, 12, 31 (1964).
21. Shanor, S.P.: The influence of age and sex on human plasma and red cell cholinesterase. *Am.J.M. Sc.* 242, 141 (1961).

22. Shock, N.W.: Aging of homeostatic mechanism.,
Cowdry's Problems of Ageing 3,
415 (1952).
23. Shock, N.W.: The physiology of aging. Scientific
American 206, 100 (1962).
24. Sous, H.: Konzentrationen von 2-(p-Amino-benzol-
sulfonamide)4,5-dimethyloxazol im Serum
nach rektaler Verabreichung. Arzneim.-
Forsch. 15, 10, 1238 (1965).
25. Stieglitz, E.J.: Geriatric Medicine, J.B.Lippincott
Co, 27 (1954).
26. Stritzko, G. und Gloor, F.: Handbuch der praktischen
Geriatrie. Ferdinand Enke-Verlag-
Stuttgart, 599 (1967).
27. Walkenstein, S.S.: Absorption, Metabolism, and
Excretion of Oxazepam and Its
Succinate Half-Ester, Journal
of Pharmaceutical Sciences 10,
1181 (1964).
28. Weist, F.R.: Zum Nachweis von 7-Chlor-1,3-dihydro-
3-hydroxy-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-
2-on in biologischen Flüssigkeiten.
Arzneim.-Forsch. 18, 87 (1968).

L e b e n s l a u f

Am 11.12.1938 wurde ich als erstes Kind des Diplom-Kaufmanns Herbert Seyschab und seiner Frau Irmengard, geb. Lang, in Nürnberg geboren.

1947 trat ich in die Volksschule in Sulzbach-Rosenberg ein, welche ich 1949 verließ um von 1950 bis 1958 die Rudolf-Steiner-Schule zu besuchen. Im Herbst 1958 wechselte ich in die Wölckern-Oberrealschule in Nürnberg über und legte im Sommer 1959 an dieser Anstalt die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1959/60 begann ich das Medizinstudium an der Universität Erlangen-Nürnberg und studierte dort bis zum Sommersemester 1965. Im Anschluß daran unterzog ich mich dem medizinischen Staatsexamen, welches ich am 8. März 1966 in Erlangen bestand.

Vom 15. März 1966 bis Ende August 1966 war ich als Medizinalassistent der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses in Neustadt/Aisch (Chefarzt: Dr.med.K.F.Fick) tätig. Anschließend arbeitete ich vom November 1966 bis Ende Juni 1967 in der II.Medizinischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten Nürnberg als Medizinalassistent. Den Rest der vorgeschriebenen Medizinalassistentenzeit verbrachte ich in der gynäkologisch-geburtshilflichen Abteilung des Kreiskrankenhauses Neustadt/Aisch (Chefarzt: Dr.med.Th.Burkert) und begann dort nach der Erteilung der Approbation als Arzt im Oktober 1968 meine Ausbildung zum Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe.



Buchdruckerei Ludwig Müller Erlangen Fahrstraße 5